



УДК 616.12-008.331.1-06:616.61.07

Abstract**Smiyan O.I., Plakhuta V.A. *,
Vasileva E.G., Emets A.M.¹***Sumy State University,
2, Rymkogo-Korsakova st.,
Sumy, 40007, Ukraine*¹*Sumy City Child Hospital***THE MAIN PARTICULARITIES OF THYMUS IN CHILD IN
NORMAL CONDITION AND PATHOLOGY**

The article is devoted to the questions of development and functioning of the thymus, its importance in normal and pathological conditions. The data of embryogenesis and pathomorphology of thymus in infants according to domestic and foreign literature were covering in the article. Analysis of worldwide research over the past decade about the relevance of the study of the pathology of the thymus in children pre-preschool age, its prevalence, the value for the normal development of the child's body and the ability to adequate immune response in pathological conditions was conducted. Main stages of development of the thymus are defined in the article. It were presented different views on its formation and structure. The formation of the thymus as neuroendocrine and immune organ is described in detail. Information about the dimensions and the further formation of the thymus in infants and older children analyzed. The main stages of age and accidental involution of the glands and their significance for the organism were described in the article. Later in the article deals about the importance of the thymus in the development and adequate functioning of the immune system, the implementation of the endocrine function of the gland and its ability to produce a variety of biologically active substances that play a key role not only in immunological, but also in other physiological processes in the body.

Key words: thymus, children, immunity, thymomegaly.**Corresponding author:** * mrslaffjoy@gmail.com**Резюме****Сміян О.І., Плахута В.А. *,
Васильєва О.Г., Ємець О.М.¹***Сумський державний
університет,
вул. Римського-Корсакова, 2,
Суми, 40007, Україна*¹*СМДКЛ св. Зінаїди***ОСНОВНІ АСПЕКТИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЗА-
ГРУДИННОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ В НОРМІ
ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ**

Стаття присвячена питанням розвитку та функціонування за-грудинної залози, її значення в нормі та при патологічних станах. Висвітлені дані щодо особливостей ембріогенезу та патоморфології тимусу в дітей раннього віку за даними вітчизняних та зарубіжних літературних джерел. Проведений аналіз даних світових досліджень за останні десятиліття щодо актуальності вивчення патології тимусу у дітей переддошкільного віку, її поширеності, значення для нормального розвитку дитячого організму та здатності до адекватної імунної відповіді при патологічних станах. У статті визначені основні етапи розвитку загрудинної залози, представлені різні погляди на її формування та структуру. Детально описано становлення тимусу як нейроендокринного та імунного органу. Була проаналізована інформація щодо розмірів та подальшого формування

тимусу в новонароджених та старших дітей, представлені етапи вікової та акцидентальної інволюції залози та їх значення для організму. Далі в статті описане значення тимусу в формуванні та адекватному функціонуванні імунної системи, реалізація ендокринної функції залози, її здатність продукувати різні біологічно активні речовини, які відіграють провідну роль не тільки в імунологічних, а й в інших фізіологічних процесах організму.

Ключові слова: тимус, діти, імунітет, тимомегалія.

Резюме

Сміян А.І., Плахута В.А.^{*},
Васильєва Е.Г., Емец А.М.¹

Сумський державний
університет,

ул. Римського-Корсакова, 2,
Сумы, 40007, Україна

¹СГДКЛБ св. Зинаїди

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЗАГРУДИННОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В НОРМЕ И ПРИ

Статья посвящена вопросам развития и функционирования тимуса, его значение в норме и при патологических состояниях. Освещены данные об особенностях эмбриогенеза и патоморфологии тимуса у детей раннего возраста по данным отечественных и зарубежных литературных источников. Проведен анализ данных мировых исследований за последние десятилетия по поводу актуальности изучения патологии тимуса у детей дошкольного возраста, ее распространенности, значение для нормального развития детского организма и способности к адекватному иммунному ответу при патологических состояниях. В статье определены основные этапы развития тимуса, различные взгляды на его формирование и структуру. Подробно описано становление тимуса как нейроэндокринного и иммунного органа. Проанализирована информация о размерах и этапах дальнейшего формирования тимуса у новорожденных и старших детей, описаны основные этапы возрастной и акцидентальной инволюции железы и их значение для организма. Далее в статье изложено значение тимуса в формировании и адекватном функционировании иммунной системы, реализация эндокринной функции железы, ее способность производить различные биологически активные вещества, которые играют ведущую роль не только в иммунологических, но и в других физиологических процессах организма.

Ключевые слова: тимус, дети, иммунитет, тимомегалия.

Автор, відповідальний за листування: * mrsloffjoy@gmail.com

Вступ

На сьогодні актуальною проблемою в педіатрії є зростання кількості захворювань, основу яких складає імунопатологічні стани, порушення протиінфекційного захисту, особливістю перебігу яких є раннє формування хронічного процесу, торпідність до традиційних методів терапевтичного впливу [1].

Здатність дитячого організму до імунної відповіді має велике значення для прогнозу будь-якого захворювання, характеру його перебігу, розвитку ускладнень та одужання дитини. Серед причин змін імунологічних параметрів нерідко виявляються порушення центральних регуляторних механізмів – перинатальне ураження

центральної нервової або ендокринної систем, що призводить до розвитку неадекватних запальних реакцій, зниження адаптаційних можливостей організму дитини. На думку ряду дослідників, прикладом порушення складних, маловивчених нейроендокринно-імуних взаємовідносин є зміна об'ємних і структурних параметрів головного органу імунної системи дитячого організму - тимусу [1, 2, 3].

Саме тому метою нашого дослідження було проаналізувати вітчизняні та зарубіжні літературні дані щодо морфології, імунології та фізіології загрудинної залози, визначити її функції, а також встановити значення тимусу в розвитку

патології у дітей раннього віку на сучасному етапі.

Тимус (лімфатична залоза, великий загрудинний вузол, судинна (кров'яна) залоза, зобна залоза, загрудинна залоза) є ключовим органом у системі нейроімуноендокринної регуляції, здійснюючи при цьому важливі функції, що забезпечують структурне і функціональне дозрівання імуноткомпетентних клітин. Основна функція тимуса спрямована на формування рециркулюючого пулу зрілих Т-лімфоцитів, що включає в себе диференціювання Т-лімфоцитів (зокрема, поява у них антиген-розпізнавальних рецепторів), поділ Т-клітин на субпопуляції та селекцію клонів Т-лімфоцитів, здатних розпізнавати чужорідних антигенів. Зазначені процеси контролюються сигнальними молекулами клітин мікрооточення шляхом їх впливу на попередників Т-лімфоцитів і тимоцити [1, 2].

Анатомічно загрудинна залоза розташована у верхньому відділі переднього середостіння за грудиною в ділянці *trigonum tymicum*. Форма тимуса полігональна, для неї характерна значна індивідуальна і вікова мінливість. Загрудинна залоза може набувати овоїдної, пірамідальної, лентовидної, парусовидної форми. В дитячому віці вона найчастіше нагадує піраміду [4].

Тимус складається із двох асиметричних, сплюснених у передньозадньому напрямі правої та лівої часточок, які вкриті сполучнотканинною капсулою. Від капсули всередину органа врастають сполучнотканинні перетинки, які розділяють його на часточки, розмірами 0,2-5 мм. Кожна часточка складається з кіркової та мозкової речовин [5].

За даними деяких авторів приблизно в 25% випадків загрудинна залоза має додаткові або абераційні часточки. У них можливий розвиток тих же патологічних змін, що і в основній залозі [2, 6].

Загрудинна залоза в структурному відношенні є комплексним органом, що складається із строми і регенеративної лімфоїдної тканини. Строма складає близько 10% органу, вона утворена ретикулярними та епітеліальними клітинами. Лімфоїдні клітини переважно знаходяться в стані мітотичної активності та є сумішшю тимоцитів і кістковомозкових клітин, що мігрували [5, 7].

За даними Сапіна М. Р. і співавт. (2000 р.) часточка тимусу складається з 5 зон - підкапсулярної, центральної коркової речовини, зони, що межує з мозковою речовиною, центральної

мозкової речовини і зони, що прилягає до кіркової речовини. Для кожної з них характерний певний набір клітинних елементів.

За іншими даними в тимічних часточках виділяють чотири структурно-функціональні зони: субкапсулярна, внутрішня кортикальна, медулярна, внутрішньочасточкові периваскулярні простори [5].

У той же час Забродін В.А. (2004 р.) говорить, що під час світлооптичних та електронно-мікроскопічних досліджень цілком прийнятно виділяти 3 зони: коркову, кортико-мозкову і мозкову [8].

Такі суперечливі дані, щодо структури часточок тимуса свідчать про те, що не зважаючи на багаторічні дослідження важко дотримуватися будь-якої однієї концепції про будову цього органу для створення повного уявлення, особливо без урахування таких чинників, як вік чи вид тварини (людини).

В кортико-медулярній зоні епітеліальні клітини мають типову зірчасту або веретеноподібну форму. Епітеліальна мережа широкопетлиста, особливо навколо кровоносних судин, де виявляються макрофаги і, так звані, інтердигітуючі клітини. Кіркові епітеліальні клітини мають зірчасту форму за рахунок довгих і тонких цитоплазматичних відростків. Останні з'єднуються один з одним за допомогою десмосом і утворюють «сіточку», де розташовуються тимоцити кіркової речовини.

За даними Стручко Г. Ю. (2003 р.) на «території» коркової речовини клітини розташовуються двома шарами: внутрішній поздовжній шар представлений компактно розташованими полігональними клітинами з гранулами білуватого-жовтого або біло-зеленого люмінесцентного кольору, а у субкапсулярному шарі розташовуються дрібні клітини з гранулами жовтого та зеленого відтінків [9].

В своїх роботах Сарілова І. Л. (2009 р.), стверджувала, що кіркова речовина тимуса функціонально є сінцитієм, що відрізняється за своїми властивостями від інших частин тимуса. Під час електронно-мікроскопічного монументального дослідження Сергєєвої В. С. і Гордона Д. С. (1982 р.) встановили «альвеолярну будову» коркової зони частки тимуса. За даними Забродина В.А. (2004 р.) сполучнотканинна строма тимуса досягає найвищого розвитку в ранньому дитинстві, потім, з віком, об'ємна щільність строми зростає з 9,8 до 11,7%. Поряд з тим, епітеліальні клітини тимуса мають неоднакове по-

ходження. Епітелій мозкової речовини формується з ектодерми 3-ї зябрової дуги, а епітелій коркового шару - з ентодерми 3-ї глоткової кишені. На думку Бреусенко Д. В. (2012 р.) всі типи епітеліоретикулоцитів не являються самостійними генетичними групами, їх слід розглядати як клітини, адаптовані до певних зон тимуса і такі, що впливають на диференціювання Т-лімфоцитів по мірі їх просування із коркової речовини до мозкової [8, 10, 11].

Як зазначали Ярилин А. А., Пінчук В. Г. та Гриневич Ю. А. (1991 р.) епітеліальні клітини слугують джерелом гуморальних сигналів, що обумовлюють міграцію в тимус клітин-попередників з кровотворних органів. В ембріогенезі ці сигнали переривчасті, що обумовлює імпульсний характер заселення.

Васендин Д. В. (2009 р.) відмічав, що існує 3 різновиди епітеліальних клітин у тимусі ссавців: клітини кори і два типи клітин мозкової речовини. Перші утворюють безперервний шар на поверхні часточки і відокремлені базальною мембраною від сполучнотканинної капсули. У мозковій речовині тимуса перший тип епітеліальних клітин подібний клітинам кори, другий описується як гіпертрофовані епітеліальні клітини зі значною цитоплазмою і численними органелами [12].

Мезенхімні ретикулярні клітини відрізняються від епітеліальних ретикулярних клітин відсутністю тонофіламентів і десмосом. Припускають, що це типові макрофаги і основною їх властивістю є фагоцитоз.

У тимусі виділена особлива популяція клітин - клітини-няньки, що розташовуються в підкапсульній зоні коркової речовини. Ці клітини виявляються в тимусі мишей, щурів і людини. Вони містять тонофібрили і кератин, а своїм антигенним складом подібні до фагоцитів [13, 14].

Таким чином, епітеліоретикулярні клітини тимусу забезпечують не тільки цілісність структури органу, але і є клітинною основою специфічного мікрооточення, здатного підтримувати і керувати процесами проліферації і диференціювання Т-попередників, руйнуванням і взаємодією лімфоцитів, передачі антигенного стимулу.

Крім того, в мозковій речовині тимусу є епітеліальні клітини тимічних тілець і клітини, що містять кісти і формують залозистоподібну структуру. Обмежені одинарною мембраною внутрішньоклітинні кісти можуть мати вирости, що нагадують мікроворсинки. Просвіт цих кіст заповнений продуктами секреції. Нерідко в про-

світі присутні і деструктивно змінені клітини, макрофаги і еозинофільні лейкоцити. Дані про природу цих утворень суперечливі: їх відносять до дегенеративно змінених епітеліоцитів або ембріональних рудиментів; їх появу пов'язують із стресовими впливами і впливом гормональних агентів [15, 16, 17].

Роль кіст та кістоподібних структур була детально вивчена Волошиным Н. А. (1990 р.). Автор пропонує називати їх епітеліальними каналами, тому що стінки їх утворені епітеліальними клітинами кубічної та призматичної форми. Локалізуються ці канали частіше в області кортико-медулярної межі та в корі тимуса, значно рідше - в мозковій речовині і міждолькових перегородках.

Формування тілець починається з гіпертрофії епітеліальних клітин. Дані про кількість і розміри тимічних тілець у людини в різні вікові періоди представлені в фундаментальних дослідженнях Пузік В. І. (1951 р.). Ним було встановлено, що культура епітеліоцитів виробляє фактор, що підсилює проліферацію тимоцитів. Показано участь тимічних тілець у синтезі пептидів загрудинної залози, поряд з цим їх зв'язок з ендокринною функцією тимуса піддається сумніву. Зайратьянц О. В. (1990 р.) встановив, що число і обсяг тимічних тілець обернено пропорційне ендокринній активності тимусу. Виявлена достовірна залежність числа і обсягу тимічних тілець від кількості фігур апоптозу лімфоцитів кори: чим більше лімфоцитів гине, тим більше число і величина тимічних тілець.

Епітеліоретикулоцитам відводиться значна роль в утворенні так званого гематотимусного (гістогематогенного) бар'єру, що знаходиться між тканинними структурами тимуса і кровоносним руслом. Marshall A. H. E. і White R. G. (1962 р.) найперші описали гематотимусний бар'єр, що перешкоджає проникненню антигенів і, в той же час, пропускає клітини лімфоїдного ряду. Відповідні дані наведені в монографії Абдулаходжаевой М. С. (1996 р.). Пізніше вказувалося, що гістогематогенний бар'єр у тимусі існує тільки в межах коркової зони органу. У той же час, Ніколаєва О. Я. (2004 р.) зазначає, що гематотимічний бар'єр краще виражений в кортико-медулярній зоні [18]. Це обумовлено тим, що в цій зоні, відсутні навколишні кровоносні судини базальної мембрани.

Ціла плеяда авторів описала в периваскулярному просторі тимусу міжклітинний матрикс, фібробласти, сполучнотканинні волокна, фор-

мені елементи крові, а також Т- і В-лімфоцити, які подолали цю першу ділянку бар'єру. Другим компонентом гістогематичного бар'єру утворюють перицити, лаброцити, гладкі клітини, а також макрофаги, що не тільки формують механічну перешкоду для мігруючих клітин, а й здатні активно їх фагоцитувати. Третьою ділянкою бар'єру автори вважають базальну мембрану і суцільний шар епітеліальних клітин, пов'язаних між собою відростками [19, 20, 21].

Поряд з тим, Агєєва В.А. (2007 р.) виділяє не менше 3 бар'єрів: гематотімический, кортикомедулярний (тобто між короною і мозковою речовиною) і лімфоцитоепітеліальний. Такі бар'єри, на думку автора, вибірково проникні для різних клітин [22].

У тимусі відбувається ряд фенотипових змін попередників і виникає кілька субпопуляцій тимоцитів. Остаточної думки про шляхи диференціювання попередників Т-клітин поки не сформовано. Більшість авторів розглядають процес дозрівання стовбурової клітини як ряд послідовних змін, що розгортаються в напрямку від коркової речовини до мозкової. Процеси дозрівання починаються безпосередньо з моменту потрапляння стовбурової клітини в субкапсулярну зону, де ця клітина перетворюється на лімфоцит, що володіє високою проліферативною активністю [5, 15, 16, 23].

Внутрішньотімичні лімфоцити розрізняються за антигенними маркерами і чутливістю до глюкокортикоїдів. Під дією гормонів кори надниркових залоз у тимусі гине до 80% лімфоцитів.

Згідно зі схемою диференціювання попередників тимоцитів, предтермінальна стовбурова клітина мігрує в підкапсулярну зону тимусу. У результаті диференціювання з попередників утворюються клітини першої субпопуляції, частина з яких (хоч і незріла) здатна мігрувати на периферію, в Т-залежні зони селезінки. Життєвий цикл цих лімфоцитів короткий, вони не рециркулюють. Решта Т-лімфоцитів надходять в мозкову речовину тимусу і перетворюються на зрілі тимоцити, що становлять основну масу лімфоцитів лімфатичних вузлів, крові та лімфи. Це довгоживучі (4-6 міс) і рециркулюючі клітини. Серед Т2-лімфоцитів залежно від їх функціонального стану виділяють ще 3 субпопуляції тимоцитів - Т-хелпери, Т-супресори, Т-кілери, які мають чіткі антигенні відмінності [7].

У ембріологічному аспекті тимус - один з перших ендокринних органів і перший лімфоїд-

ний орган. Формування загрудинної залози відбувається за рахунок розширення вентрального відділу третьої і частково четвертої внутрішньої зябрової борозни в кінці шостого тижня ембріонального розвитку. Хоча в дослідженнях Сибилєва Є.М. та співавт. (2008 р.) перші лімфоїдні клітини були знайдені в біоптаті фетальної печінки вже на п'ятому тижні внутрішньоутробного розвитку [24].

Згідно з дослідженнями Петренко В. М. (2012 р.) у людини тимус починає розвиватися на 4-му тижні ембріогенезу. Закладка тимуса відбувається на 6-7-му тижні. Дані про джерела походження тимуса суперечливі. У всякому разі, при обговоренні цього питання згадують і мезодерму, і нервовий гребінь (тобто нейроектодерму), пишуть і про змішане походження. У 6-тижневого зародка в тимусі вже визначаються дифузно лежачі клітини [25]. У цей час, тимус розцінюється як чисто епітеліальне утворення. Згідно з даними Калініної І. І. (2000 р.) у 7-тижневого зародка тимус представлений двома тяжами епітелію, що лежать на розвиненому серці і ще не мають лімфоцитів. У цій закладці визначені стовбурові гемопоетичні клітини, які потім (через 11 -12 тижнів) зникають. Бабаєва А. Г. і Зотиков Є. О. (2003 р.) виявили, що в ембріональному тимусі на 7-8-му тижні розвитку виявляється невелика кількість Т-лімфоцитів (до 5% мононуклеарних клітин). Їх кількість до 11 -12-го тижня досягає 80-85%. Забродін В.А. (2004 р.) описав, що до кінця 8-го тижня тимус перетворюється на лімфоепітеліальний орган.

Паренхіма тимусу розвивається з епітелію шкірного типу (прехордальна пластинка), а строма - з мезенхіми. Епітеліальні зачатки залози зростають у каудальному напрямі. Дистальна частина їх товщає, утворюючи тіло залози, а проксимальна частина витягується в протоку, яка надалі зникає [23].

Тимус має вигляд масивних епітеліальних тяжів, що впродовж двох місяців утворюють вирости в навколишню мезенхіму з кровоносними судинами - зачаток залози стає часточковим [4, 6, 13, 23].

З 10 тижня епітелій закладок набуває ретикулярної структури. У петлях з'являються великі лімфоїдні клітини, кількість яких швидко зростає. У 11-тижневого плоду в закладці часточок тимусу розрізняється кіркова і мозкова речовина. До 12 тижня в мозковій речовині з'являються перші шаруваті епітеліальні тілця Гассала. Загрудинна залоза остаточно формується раніше

інших лімфоїдних органів і до моменту народження виявляється найбільшим з них [4, 23]. До цього моменту тимус характеризується переважанням кіркової речовини над мозковою з великою кількістю капілярів. При чому кожна часточка містить 4-8 великих епітеліальних тілець.

За даними Хлистової З. С. та співавторів (2002 р.) до 11 - 12-го тижня в тимусі плоду з'являються Т-лімфоцити. При чому до 85-90% лімфоцитів піддаються деструкції, а 5-6% - залишилися «навчені» впізнавати свої та чужі антигени. Автори розглядають 12 тижень пренатального онтогенезу як критичний період. У цей час відбувається становлення основної популяції лімфоїдних клітин тимусу. До 18-го тижня становлення структурних елементів тимусу завершується. В органі вже помітні коркова і корково-медулярна зони, мозкова речовина. За гістоархітектонікою тимус у 18-тижневих плодів істотно не відрізняється від тимуса ембріонів більш пізніх строків гестації. До 20-го тижня формуються капсула і часточки [23]. Абрамов В. В. (2008 р.) вважає, що більш ранньою функцією органу слід вважати ендокринну (порівняно з лімфоцитопоетичною). Найбільш інтенсивне зростання абсолютних і відносних значень маси тимуса відбувається на 22-24-му тижні внутрішньоутробного розвитку [26].

Максимальна абсолютна маса органу відмічена в пубертатному періоді і складає 30-40 г. Морфологія та топографія органа така, що він може збільшуватися та зменшуватися.

Згідно даних різних авторів у новонароджених дітей маса загрудинної залози коливається в межах 7,5-34,0 г. Такої різниці в масі інших органів не спостерігається. По суті, нормальною вважається маса, а значить і розмір органу, що відрізняються один від одного в 3 та більше разів. Така різниця навела Ткаченко Ю.П. (1991 р.) на думку про різний функціональний стан морфологічно зрілого органа на момент народження.

Згідно з даними Башмакова О. А. (2008 р.) до моменту народження тимус майже повністю сформований. У периферичних шарах капсули міститься велика кількість колагенових волокон. Ретикулярні волокна проникають всередину часточок, обплітаючи кровоносні судини. Якщо у плодів 5 - 6 міс капсула представлена однорідною сполучнотканинною оболонкою, то у новонароджених вона вже може бути поділена на два шари. Часточки тимуса в цей час мають багато-

кутну форму із закругленими краями. У капсулі органу в новонароджених міститься велика кількість колагенових і еластичних волокон. На думку автора в капсулі тимуса можна виділити навіть 3 шари, які ущільнюються в єдиний товстий листок. З віком збільшується строма органа (об'ємна щільність, питома довжина колагенових і ретикулярних волокон в паренхімі тимуса і число трабекул на зрізі) [8, 27].

Тимус доношеної новонародженої дитини має розгалужені сформовані часточки з чітким поділом на коркову і мозкову речовину. У недоношених дітей часточки сформовані нерівномірно. Серед зрілих часточок зустрічаються незрілі ділянки паренхіми у вигляді тяжів епітеліоретикулоцитів. У цих місцях у часточках не простежується поділ на коркову і мозкову речовину, мало дрібних тимічних тілець. Волошин Н. А. і Ткаченко Ю. П. (1992 р.) спостерігали, що в перші дні після народження епітеліальні тяжі мають вигляд смужок. До кінця 1-го тижня вони спустошені, розташовуються головним чином в апікальних відділах органу. У межах часточок епітеліальні тяжі в 50-70% випадків локалізуються на кортико-медулярному кордоні.

Загрудинна залоза дитини 1-3 років представлена часточками з рівними за розміром мозковим і кірковим шарами, при цьому зменшується число капілярів і збільшується мережа великих кровоносних судин.

Максимального розвитку загрудинна залоза досягає до 3-4 років - саме до цього часу дитячий організм зустрічається з основною масою антигенів, що оточують його [15, 16].

Деякі автори припускають, що у дітей у віці 4 років епітеліальні клітини продукують цитокіни, що забезпечують ранні етапи диференціювання тимоцитів. Секреторний продукт в епітеліальних клітинах кори починає утворюватися в цистернах гранулярної ендоплазматичної мережі, цей процес триває у світлих вакуолях комплексу Гольджі, а потім у грануловмісних вакуолях цитоплазми. У віці 9-10 років у мозковій речовині між епітеліоретикулоцитами і лімфоцитами можна бачити тонкі аргірофільні волокна, такі як самостійно, так і по ходу кровоносних судин, а в мозковій речовині їх можна бачити лише поруч із судинами [21, 28, 29].

За даними Забродіна В. А. (2004 р.) до 5-10 років поряд з ретикулярними волокнами в тимусі з'являються колагенові волокна, що розташовуються в периферичних відділах коркової речовини часточок. Розміри часточок збільшують-

ся від народження до пубертатного віку і зменшуються до періоду статевої зрілості. Абсолютна маса і розміри тимуса зростають до періоду статевої зрілості. Від дитячого віку до пубертатного періоду в тимусі збільшується кількість малих лімфоцитів, а вміст в органі всіх інших клітин зменшується. Разом з тим з віком знижується число природних кілерів.

Після 20 років відбувається вікова інволюція вилочкової залози: зменшується число лімфоцитів, поступово зникає кіркова речовина, зустрічаються рідкісні дрібні тільця Гассаля, епітеліальний компонент заміщується жировою тканиною. Проте вилочкова залоза повністю не атрофується й ділянки кіркової речовини, оточені жировою і сполучною тканиною, зберігаються до глибокої старості [15, 16].

Як вже зазначалося вище, загрудинна залоза являється першим імунним органом дитячого організму. Становлення імунної відповіді у ранньому дитячому віці має свої особливості. Так, доношена дитина, яка народжена здоровою жінкою з фізіологічним перебігом вагітності, характеризується певним імунним статусом. Серед клітин-учасників імунної відповіді більше 35% складають лімфоцити, із загальної їх кількості майже половину складають Т-клітини, причому, біля 60% всіх Т-лімфоцитів складають клітини з хелперними функціями, 15% - Т-супресори. За даними літератури, дозрівання В-клітинної імуннологічної реактивності відбувається у період 6-12 місяців життя дитини. Тоді як Т-клітинний імунитет дозріває лише у віці 1-3 років, коли В-лімфоцити вже достатньо активно функціонують [14, 30].

Досить часто у дітей до року з ускладненим перебігом анте- та інтранатального періоду, з обтяженим анамнезом та частоти респіраторними захворюваннями, ускладненими гострим обструктивним бронхітом, ларинготрахеїтом, катаральним або гнійним отитом, фебрильними судомами виявляється тимомегалія [31, 32]. Імунний статус таких дітей має певні особливості. Кількість лімфоцитів з фенотипом CD3, CD4, CD8 у часто хворіючих дітей упродовж усього періоду респіраторного захворювання знаходиться на більш високому рівні, ніж в інтерморбідному періоді. Максимальна кількість цих субпопуляцій Т-лімфоцитів при захворюваннях респіраторного тракту відзначається на другому тижні від початку захворювання. Імунний статус часто і тривало хворіючих пацієнтів в інтерморбідному періоді характеризується

нижчим рівнем лімфоцитів з фенотипом CD3, CD4, CD8, порівняно з таким у рідко хворіючих дітей. Будо відмічено, що зміна розмірів загрудинної залози пов'язана зі ступенем важкості інфекційного процесу [32].

Отже, організм дитини до 1 року життя недостатньо захищений від інфекційних агентів, так як в цей період в основному функціонує гуморальна ланка імунітету. Т-залежні реакції розвинені недостатньо і вступають в повну силу значно пізніше, інколи лише в період статевого дозрівання [19].

Мікроскопічні дані про секрецію медулярних епітеліальних клітин вилочкової залози ґрунтуються на об'єктивних мікроскопічних, електронно-мікроскопічних, гістохімічних і ауторадіографічних дослідженнях. На підставі результатів цих досліджень автори вважають, що загрудинна залоза має секреторну функцію, яка вивчена головним чином відносно лімфопоезу і імуногенезу [15,17].

Реалізуючи ендокринну функцію, тимус здатний продукувати різні біологічно активні речовини, які відіграють провідну роль не тільки в імунологічних, а й в інших фізіологічних процесах. В тимусі тварин і людини була виявлена експресія хромограніну, який грає роль кофактора у внутрішньоклітинній продукції гормонів [21, 29, 33, 34].

Тимус активно функціонує як ендокринна залоза. Гормон, що секретується тимусом – тимозин являє собою сукупність гормонів з групи термостабільних кислих поліпептидів. Гормони групи тимозину можуть бути неспецифічними і специфічними для тимуса, хоча всі вони регулюють імунні функції організму (розмноження, диференціювання підкласів Т-лімфоцитів, зростання лімфоїдних органів) Так, альфа-1-тимозин, синтезується епітеліальними клітинами тілець Гассаля, паралельно виявляється в багатьох епітеліальних тканинах, що вказує на його неспецифічність для тимусу. Цей гормон забезпечує, диференціювання Т-лімфоцитів на хелперні, кілерні і супресорні клітини. Надлишок альфа-1-тимозину в організмі характерний для деяких аутоімунних захворювань (тяжка міастенія). Інші гормони тимусу – тимопоетин і тимулін специфічні для тимусу. Обидва гормони регулюють диференціювання протимоцитів у тимоцити і дозрівання Т-лімфоцитів. При недорозвиненості тимусу виникає дефіцит тимічних гормонів, що веде до пригнічення процесу дозрівання Т-лімфоцитів, дефектності систем спе-

цифічного гуморального та клітинного імунітету. Інволюція тимусу при патологічному стресі відбувається за рахунок деструкції кортизолчутливих лімфоцитів, а відновлення маси тимуса в постстресовому періоді - за рахунок розмноження, про стимульованих тимічними гормонами, кортизолчутливих лімфоцитів. Першим етапом акцидентальної інволюції тимусу вважається збільшення органу.

Патологія загрудинної залози, а саме тимомегалія (ТМ), часто зустрічається у дітей раннього віку і виявляється у 30 - 50% при ультразвуковому дослідженні [34].

Ще в 60-х роках ХХ століття вченими було показано, що тимомегалія супроводжується імунodefіцитним синдромом [2, 16, 17]. В основі останнього лежить знижений рівень сироваткової тимічної активності, внаслідок чого циркулюючи в крові Т-лімфоцити не досягають необхідної міри зрілості. Клінічним проявом імунodefіциту у дітей з ТМ являється їх висока схильність до виникнення ряду патологічних станів і захворювань, з яких найбільшу соціальну значущість має надзвичайно висока схильність до виникнення гострих респіраторних інфекцій, що нерідко супроводжуються затяжним і ускладненим перебігом.

Для ТМ характерні високий ризик виникнення аутоімунних, онкологічних захворювань, синдрому раптової смерті, частих анафілактичних реакцій на лікарські препарати і вакцини. Нині не існує єдиної думки про роль ТМ у патогенезі цих захворювань і станів, яка може бути як ведучою, так і являтися лише проявом більш складних порушень у взаємодії між нервовою, ендокринною та імунною системами в ембріо- та ранньому онтогенезі [31, 35, 36].

Не дивлячись на те, що в останні 30 років на тлі розвитку комп'ютерних технологій і вдосконалення ультразвукових приладів, з'явилася можливість візуалізації внутрішніх органів людини, у дітей першого року життя ультразвукова характеристика тимусу залишається мало вивченою. Існує ряд труднощів у дослідженні цього органу в дитячому віці в зв'язку з віковою акцидентальною інволюцією.

За даними ультразвукового сканування, у дітей першого року життя на фоні гострої респіраторної патології, виявляється циклічна зміна маси тимуса, що ймовірно, відповідає фазам акцидентальної інволюції, що спостерігалися морфологами при патологоанатомічних дослідженнях.

Акцидентальна інволюція має фазовий характер, які відображають зміни функціональної активності структурних елементів загрудинної залози. В той же час трансформація залози виникає у разі дії на організм несприятливих чинників - інфекційних захворювань, інтоксикацій, голоду, під впливом лікарських препаратів, особливо гормональних [31, 36, 37]. Провідне значення при інволюції загрудинної залози належить реактивним зсувам у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковій системі й зростаючою кількістю глюкокортикоїдів у крові. При чому, відповіддю на вплив глюкокортикоїдних гормонів є зниження функціональної активності тимусу та зменшення його в об'ємі [15].

Перша фаза акцидентальної інволюції тимусу супроводжується збільшенням органу. У зв'язку з існуванням зміни маси тимусу в динаміці інфекційного процесу, припущення про істинні його розміри можна визначити тільки в інтерморбідному періоді і не раніше ніж через 1,5-2 місяці від початку інфекційного процесу за умови його циклічного перебігу. Нормальною масою тимуса ($M \pm \text{сигма}$) за даними УЗД у дітей 1-3 міс. слід вважати величину ($16,7 \pm 2,9$) г, у дітей 4-12 міс. - ($19,5 \pm 3,2$) г.

Нині існує точка зору, що акцидентальна інволюція тимусу є не що інше, як прояв адаптаційного синдрому у відповідь на стресову дію. При цьому провідне значення відводиться впливу глюкокортикостероїдів, апоптозу кортизолчутливих лімфоцитів (переважно кіркової зони тимусу), що призводить до поступового зменшення його маси [32].

Зворотний розвиток тимусу, що стосується в основному його паренхіми, спостерігається у дітей у віці від 9 до 13-15 років. У 13-16 років елементи сполучної тканини починають заміщуватися жировою тканиною, а в капсулі і міждолькових прошарках формуються пучки колагенових волокон. У 22 - 35 років збільшується кількість жирової тканини, строма органу утворена тонкими колагеновими волокнами, еластичні волокна виявляються тільки в капсулі. У людей у віці 20-40 років значна частина мозкової речовини виявляється пронизаною мережею аргірофільних волокон. По мірі прогресування інволютивних змін окремі ділянки аргірофільного каркасу піддаються деструкції.

До 30-35 років зберігаються ділянки паренхіми в товщі жирової тканини тимусу обплетені пучками товстих, слабо звивистих ретикулярних волокон. У осіб у віці 31-60 років фрагменти

збереженої паренхіми розділені переважно широкими прошарками жирової клітковини. До 50-60 років ретикулярних волокон стає мало, місцями вони фрагментовані і представлені майже прямими тонкими волокнами, що переходять у колагенові. У підкапсулярній зоні збережених

часточок дорослих людей продовжується лімфоцитоз. Клітинний склад мозкової речовини тимусу дорослих не відрізняється від такого у дітей. Корковий шар інволюючого тимусу заселений рідкісними лімфоцитами і містить наповнені жировими вакуолями численні макрофаги..

Висновки

Таким чином, на даний момент патологія тимусу, зокрема тимомегалії потребує проведення подальшого дослідження, що передбачає комплексне вивчення морфологічних, клініко-анатомічних та патофізіологічних особливостей даної патології спрямовані на розкриття етіопатогенетичних механізмів її розвитку при різноманітних захворюваннях у дитячому віці, об-

ґрунтованих підходів до її ефективної корекції та профілактики.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним буде розробка методичних підходів до прогнозування можливих варіантів перебігу патологічного процесу в ранньому віці за наявності тимомегалії..

References (список літератури)

1. Vlasova E. V. *Narusheniya protivoinfeksionnoy zaschity u detey na rannih etapah ontogeneza*. Chelyabinsk: 2005. 156 p.
2. Savino W. Neuroendocrine control of thymus physiology. *J. Virol.* 09/2004; 21(4):412-43.
3. Kurbanov T.G. *Fiziologiya i patologiya vilochkovoy zhelezzy*. Baku: Azerbaydzh. gos. iz - vo, 1983. 154 p.
4. Tyazhkaya A.V. Problemy timomegalii u detey. *Zhurnal prakticheskogo vracha*. 1997; 5:13-15.
5. Weil-Olivier C. Community acquired pneumonia in children. *Rev. Part.* 2003; Vol.15, 53(13):1428-1433.
6. Kuzmenko L.G. Otsenka velichiny vilochkovoy zhelezzy u detey pervykh dvuh let zhizni po dannym ultrazvukovogo skanirovaniya. *Pediatriya*. 2002; 6:22-26.
7. Isroilov R.I. Diagnosticheskie algoritmy morfologicheskikh priznakov vilochkovoy zhelezzy pri razviti razlichnykh zabolevaniy u nedonoshennykh. *Na dopomogu praktichnomu likarevi*. 2003; 4:87-90.
8. Zabrodin, V. A. Sravnitelnyy analiz involyutsii timusa vzroslogo cheloveka. *Morfologiya: Arhiv anatomii, gistologii i embriologii*. 2008;133(3):44–45
9. Struchko G.Yu. Morfofunktsionalnoe issledovanie timusa i immunobiohimicheskikh pokazateley krovi posle splenektomii i immunokorreksii. *Saransk*, 2003: 23 p.
10. Sarilova I.L. Morfofunktsionalnaya harakteristika struktur timusa pri eksperimentalnoy testok-
- temii: avtoref. dis. kand. med. nauk. *Saransk*: 2009; 26 p.
11. Breusenko D. V. Stroenie timusa kryis pri vozdeystvii etanola i immunokorreksii (eksperimentalno-morfologicheskoe issledovanie): avtoref. dis. . kand. med. nauk. *Sankt-Peterburg*. – 2012: 34 p.
12. Vasendin D. V. Strukturnye izmeneniya v timuse posle vozdeystviya vysokoy temperatury (eksperimentalnoe issledovanie): avtoref. dis. kand. med. nauk. *Novosibirsk*: 2009; 128 p.
13. Kulagina N.N. Znachenie ultrazvukovogo issledovaniya v diagnostike timomegalii. *Promeneva dIagnostika, promeneva terapiya*. 2002; 2:22-25.
14. Karaulov A.V. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya: Uchebyu posobie. *Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo*. 2002; 651 p.
15. Labunets I.F. Faktoryi timusa i izmeneniya funktsiy immunnoy i endokrinnoy sistem pri starenii. *Problemy stareniya i dolgoletiya*. 2002; 11(2):111-124.
16. Yarilin A.A. Starenie immunnoy sistemy i timus. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2003; 9(3):8-17.
17. Sallie R. Increased Thymic Output during Acute Measles Virus Infection. *J. Virol.* 2003; 77(14):7872-7879.
18. Nikolaeva O. Ya. Vliyanie gipotalamicheskikh nonapeptidergicheskikh faktorov na strukturno-funktsionalnuyu reorganizatsiyu timusa (eksperimentalno-gistologicheskoe issledovanie): dis. . kand. med. nauk. *Orenburg*. 2004; 176 p.

19. Tokarchuk N. I. Morfofunktsionalniy stan timusu, gipofizarno-tireoidnoyi sistemi ta optimizatsiya likuvannya dityei rannogo viku, hvori na gostru pnevmoniyu. *Vinnitsya*. 2007; 140 p.
20. Arseneva E.P. Gormonalniy status u detey s somaticheskimi zabolevaniyami. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. - 2003. - T.2, Prilozhenie #1.-Materialy VIII Kongressa pediatrov Rossii «Sovremennyye problemy profilakticheskoy pediatrii». Moskva: 18-21fevralya, 2003, pp.34-35.
21. Asmolov O.K. Rol gormoniv schitopodibnoyi zalozi i faktoriv timusa v regulatsiyi funktsionalnoyi Integratsiyi sistem Imunitetu ta gemostazu u hvori na destruktivni formi hronichnih nespetsifichnih zahvoryuvan legon. *Odeskiy medichniy zhurnal*. 2004; 2:33-36.
22. Ageeva V. A. Morfologiya timusa rastushego organizma pri vozdeystvii dozirovannoy gipodinamii i gipokinezii: avtoref. dis. . kand. med. nauk. / V. A. Ageeva. Volgograd. 2007; 147 p.
23. Hlyistova E.S. Karta zaseleniya organov immunnoy sistemyi embriona i ploda cheloveka T-i V-limfotsitami i nachalo endokrinnoy funktsii timusa. *Immunologiya*. 2002;2:80-82
24. Sibileva E.N. Sindrom uvelicheniya vi-lochkovoy zhelezzy u detey rannego vozrasta. *Pediatriya i neonatologiya*. 2008;2:36–47.
25. Petrenko V.M. O morfogenezedoley timusa u plodovbeloy kryisyi. *Biologicheskie nauki. Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*. 2012;11:35-37.
26. Effektivnost alternativnoy immunizatsii (vaktsinatsii) v eksperimente i klinike v zavisimosti ot funktsionalnoy asimmetrii nervnoy i immunnoy system. *Zhurnal asimmetriya*. 2008;2:4-12.
27. Bashmakov O. A. Mikrotsirkulyatornoe ruslo i sosudisto-tkanevyie vzaimootnosheniya kapsulyi timusa cheloveka v pre- i postnatalnom ontogeneze: avtoref. dis. . kand. med. nauk. Moskva. 2008; 149 p.
28. Belyakov V.A. Adaptatsionnyie vozmozhnosti i zdorove detey rannego vozrasta. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2005; 2:8-10.
29. Samal T.P. Timomegalii u detey grudnogo vozrasta. *Zdravooohranenie respubliki Belarus*, Minsk: 2002;9:41-45.
30. Yakobisyak M. *Imunologiya* / Per. z pol. V.V.Chop'yak. V.: Nova kniga, 2004, 672 p.
31. Senatorova A.S. Taktika nablyudeniya i lechenie detey s vrozhdennymi porokami serdtsa. *Sovremennaya pediatriya*. 2006;2:123-125.
32. Tyurin N.A. Strukturnyye izmeneniya timusa i immunnyiy status v dinamike oslozhnenogo techeniya ostryyih respiratornyih zabolevaniy u detey rannego vozrasta. *Detskie infektsii*. 2005; 1:25-29
33. Stinich O.A. rol virusno-bakterialnih asotsiatsiy u formuvanni retsidivuyuchih bronhitiv u dityei rannogo viku z sindromom giperplaziyi timusa. *Suchasni infektsiyi*. 2002; 1:42-48.
34. Ismail Naser Naval Hasan. Pokazateli urovnya syivorotochnoy timicheskoy aktivnosti pupovinnoy krovi novorozhdyonnyih detey: Dis. . kand. med nauk. M., 2003; 16 p.
35. Smirnova B.C. Immunodefitsitnyie sostoyaniya. SPb: Foliant, 2000. 560 p.
36. Samson A. N. Toksoplazmoz: ot ostrogo protsessa k hronicheskomu. *Liki Ukraini*. 2005;9:29-32.
37. Uchaykin V.F. Reshennyye i nereshennyye problemy infektsionnoy patologii u detey. *Pediatriya*. 2004; 4:4-6.

(received 10.10.2014, published online 30.03.2015)

(отримано 10.10.2014, опубліковано 30.03.2015)